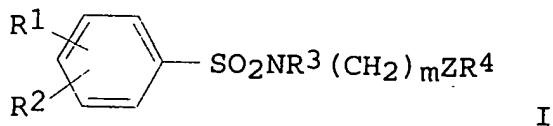


113:171669 Preparation of benzenesulfonamidoalkylcyclohexane compounds and their use as pharmaceuticals. Witte, Ernst Christian; Stegmeier, Karlheinz; Doerge, Liesel (Boehringer Mannheim G.m.b.H., Germany). Ger. Offen. DE 3829455 A1 19900315, 10 pp. (German). CODEN: GWXXBX. APPLICATION: DE 1988-3829455 19880831.

GI



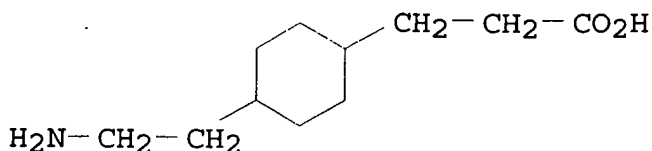
AB The title compds. I (R1, R2 = H, halogen, lower alkyl, F3C, CN, or together form a satd. or unsatd. C5-7 alkylene ring; R3 = H, C1-6 alkyl, acyl, phenylalkyl, or phenylalkenyl with the Ph substituted with halogen, alkyl, or F3C; R4 = C1-6 alkyl, hydroxy-C1-6 alkyl, CO2H, carboxy-C1-5 alkyl, C1-5 alkylcarbonyloxy, or Z1R4 where R4 = H, C1-5 alkyl, hydroxy-C1-5 alkyl, CO2H, carboxy-C1-4 alkyl or a lactone thereof and Z1 = CO or CHOH; Z = 1,2-, 1,3-, or 1,4-cyclohexylidene; m = 0-3), as well as their pharmacol. compatible salts, esters, and amides, are prepd. as antagonists of thromboxane A2 as well as prostaglandin endoperoxide (no data). Thus, 4-[2-(benzoylsulfonylamino)ethyl]cyclohexyloxyacetic acid was prepd. by treating Et 4-(2-aminoethyl)cyclohexyloxyacetate with benzenesulfonyl chloride and then hydrolyzing.

IT 129766-42-3P

(prepn. and reaction of, in prepn. of
benzenesulfonamidoalkylcyclohexane compds.)

RN 129766-42-3 HCA

CN Cyclohexanepropanoic acid, 4-(2-aminoethyl)-, hydrochloride (9CI)
(CA INDEX NAME)



● HCl

IT 129766-42-3P

(prepn. and reaction of, in prepn. of
benzenesulfonamidoalkylcyclohexane compds.)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
11 **DE 3829455 A1**

51 Int. Cl. 5:
C07C 311/15
A 61 K 31/18

21 Aktenzeichen: P 38 29 455.9
22 Anmeldetag: 31. 8. 88
43 Offenlegungstag: 15. 3. 90

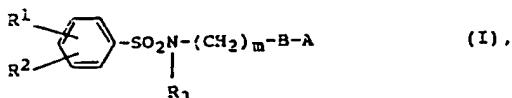
DE 3829455 A1

71 Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

72 Erfinder:
Witte, Ernst-Christian, Dr., 6800 Mannheim, DE;
Stegmeier, Karlheinz, Dr., 6148 Heppenheim, DE;
Dörge, Liesel, Dr., 6840 Lampertheim, DE

54 Sulfonamidoalkyl-cyclohexan-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sulfonamide der allgemeinen Formel I



in welcher

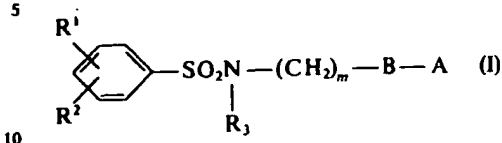
R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine niedere Alkylgruppe oder die Gruppen Trifluormethyl oder Cyan bedeuten, oder für den Fall, daß R₁ und R₂ zueinander o-ständige Alkylgruppen darstellen, R₁ und R₂ zusammen mit den beiden C-Atomen, an die sie geknüpft sind, einen gesättigten oder ungesättigten C₅-C₇-Alkylenring bilden, R³ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Phenylalkyl- oder Phenylalkenylrest darstellt, wobei der Phenylteil durch Halogen, Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann, m die Zahlen 0 bis 3 bedeutet und B 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexyliden symbolisiert, A bedeutet eine C₁₋₆-Alkylkette, eine Hydroxy-C₁₋₆-alkylgruppe, eine Carboxygruppe, eine Carboxy-C₁₋₅-alkylgruppe oder einen C₁-C₅-Alkylcarbonyloxyrest oder einen Rest D-R⁴, in dem D eine -C(O)- oder -CHOH-Gruppe und R⁴ Wasser-

stoff, einen C₁-C₅-Alkyl-, einen Hydroxy-C₁-C₅-alkyl-, Carboxy- oder einen Carboxy-C₁-C₄-alkylrest und gegebenenfalls deren Lactone darstellt, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, Ester und Amide, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

DE 3829455 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sulfonamide der allgemeinen Formel I



in welcher

15 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine niedere Alkylgruppe oder die Gruppen Trifluormethyl oder Cyan bedeuten, oder für den Fall, daß R_1 und R_2 zueinander o-ständige Alkylgruppen darstellen, R_1 und R_2 zusammen mit den beiden C-Atomen, an die sie geknüpft sind, einen gesättigten oder ungesättigten C_5-C_7 -Alkylenring bilden,

R^3 ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Phenylalkyl- oder Phenylalkenylrest darstellt, wobei der Phenylteil durch Halogen, Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann, die Zahlen 0 bis 3 bedeuten und

20 B 1,2-, 1,3-, 1,4-Cyclohexyliden, 1,2- oder 1,3-Cyclopentyliden symbolisiert,

A eine C_1-6 -Alkylkette, eine Hydroxy- C_1-6 -alkylgruppe, eine Carboxygruppe, eine Carboxy- C_1-5 -alkylgruppe oder einen Carboxy- C_1-C_5 -alkoxyrest oder einen Rest D- R^4 bedeutet, in dem D eine $-C(O)-$ oder $-CHOH-$ Gruppe und R^4 Wasserstoff, einen C_1-C_5 -Alkyl-, einen Hydroxy- C_1-C_5 -alkyl-, Carboxy- oder einen Carboxy- C_1-C_4 -alkylrest und gegebenenfalls deren Lactone darstellt,

25 sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, Ester und Amide.

Aus EP-A-00 31 954 sind Phenylcarbonsäuren bekannt, die in 4-Stellung durch Sulfonamido-alkyl-Gruppen substituiert sind. Ähnliche Verbindungen, bei denen die Carbonsäuregruppe durch substituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkylcarbonylgruppen ersetzt ist, sind in EP-A-2 21 344 beschrieben. Ferner sind aus EP-A-02 39 907 Phenoxyalkylcarbonsäure-Derivate bekannt, in denen die Sulfonamidoalkylgruppe in ortho- oder meta-Stellung zur Phenoxyalkylcarbonsäure-Gruppe steht.

30 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß man Verbindungen mit neuen wertvollen pharmakologischen Eigenschaften erhält, wenn man bei den aus dem obengenannten Stand der Technik bekannten Verbindungen die vorhandene Phenylgruppe durch eine Cyclohexyliden- oder Cyclopentyliden-Gruppe ersetzt.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine ausgezeichnete antagonistische Wirkung gegenüber Thromboxan A_2 sowie gegen Prostaglandin-endoperoxide. Sie inhibieren die Aggregation von Blutplättchen und verhindern die Konstruktion der glatten Muskulatur sowie die Bronchokonstriktion. Sie sind außerdem wertvolle Heilmittel zur Behandlung pathologischer Veränderungen der Nierenfunktion.

40 Diese Eigenschaften machen sie zu wertvollen Heilmitteln zur Behandlung z. B. von kardiovaskulären Erkrankungen und von Asthma und zur Prophylaxe einer Schocklunge. Sie können weiterhin verwendet werden bei Organtransplantationen und Nierendialyse und sind geeignet, Rezidive bei Magengeschwüren zu verhindern. Eine besondere Bedeutung liegt in der Möglichkeit, thrombotische Prozesse günstig zu beeinflussen oder zu verhindern. Sie sind zur Behandlung peripherer arterieller Verschußkrankheiten geeignet und können z. B. gegen cerebrale ischaemische Zustände eingesetzt werden.

45 Sind R^1 , R^2 , R^3 oder A niedere Alkylgruppen, so seien darunter unverzweigte oder verzweigte Gruppen mit 1-6 C-Atomen verstanden. Bevorzugt sind Methyl, Butyl- und n-Hexyl.

Für den Fall, daß R_1 und R_2 zusammen einen Ring bilden, so kommt bevorzugt ein Sechsring in Frage. Besonders bevorzugt ist in diesem Sinne der Fall, in dem R_1 und R_2 zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, einen alpha- oder β -Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylrest darstellen, der gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist.

50 Als Halogenatome kommen Fluor, Chlor und Brom in Frage. Bevorzugt sind Chlor und Brom.

Als Phenylalkylgruppen R^3 kommen solche mit 1-3 C-Atomen im Alkylenteil in Frage, wobei der Phenylrest gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist. Unter Phenylalkenyl R^3 sind Gruppen zu verstehen, deren Alkenylen-anteil 3-4 C-Atome enthält. Auch hier ist der Phenylteil ggf. halogen-substituiert.

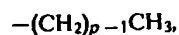
55 Die Acylreste leiten sich von aliphatischen Carbonsäuren mit 2-6 C-Atomen und von araliphatischen und aromatischen Carbonsäuren ab.

A wird definiert als Alkylkette mit 1-6 C-Atomen, oder als Alkylkette mit 1-6 C-Atomen, die endständig eine Hydroxyfunktion trägt. A soll außerdem eine Carboxylgruppe oder C_1-5 -Alkylkette mit endständiger Carboxylfunktion darstellen. Die eben definierten Alkylketten können jeweils durch eine ein Sauerstoffatom enthaltende Funktion, d. h. durch eine Hydroxy- oder eine Oxogruppe, substituiert sein.

60 Außerdem kann A bevorzugt einen Carboxy- C_1-C_5 -alkoxyrest bedeuten, insbesondere jedoch eine Oxyessigsäuregruppe.

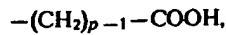
Bevorzugt sind die nachstehend aufgeführten Gruppen A:

1. A = eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte Alkylkette, insbesondere eine solche der Formel



in welcher p die Zahlen 1-6 darstellt.

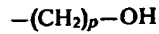
2. A = eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte Alkylkette, die endständig eine Carboxylfunktion trägt, insbesondere eine solche der Formel



5

in welcher p die Zahlen 1–6 darstellt.

3. A = eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte Alkylkette, die endständig eine Hydroxygruppe trägt, insbesondere solche der Formel



10

in welcher p die Zahlen 1 bis 6 darstellen kann.

4. A = eine Gruppe $-D-R_4$, wobei D die Gruppe

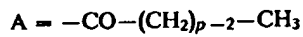
15



und

20

a) R^4 = ein unverzweigter oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit 1–5 C-Atomen darstellt. Bevorzugt ist



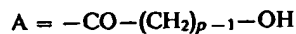
25

wobei p die Zahlen 2 bis 6 darstellt.

b) R^4 = ein unverzweigter oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit 1–5 C-Atomen, der endständig eine Hydroxygruppe trägt.

Bevorzugt sind Verbindungen mit der Gruppe

30



mit $p = 3$ bis 6.

c) R^4 = eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit endständiger Carboxylfunktion, wobei bevorzugt sind Verbindungen mit der Gruppe

35



mit $p = 3$ bis 6, insbesondere aber

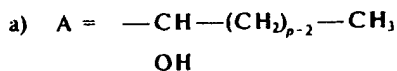
$p = 4$ bis 6

40

5. A = eine Gruppe $C-R_4$, wobei D die Gruppe $-\text{CHOH}-$ und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat. Bevorzugt sind folgende Gruppen

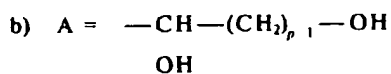
A:

45



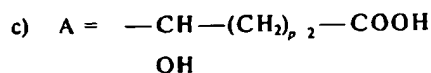
mit $p = 2$ bis 6

50



mit $p = 3$ bis 6 und

55



mit $p = 4$ bis 6

60

6. A = eine Gruppe $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{COOH}$, wobei q die Zahlen 1–5 darstellen kann.

65

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1, R^2 Wasserstoff, Chlor oder Brom, Methyl, n-Butyl und n-Hexyl, Trifluormethyl und Cyan, R^3 Wasserstoff, eine Methyl-, n-Butyl oder eine n-Hexylgruppe; Acetyl, n-Hexanoyl oder Benzoyl; Benzyl;

Phenethyl oder Cinnamyl bedeutet, wobei deren Phenylteil durch Halogen, insbesondere durch Chlor substituiert sein kann,

A eine Ethyl-, Butyl- oder eine Hexylgruppe darstellt, und

m die Zahlen 2 oder 3 bedeuten, und

5 B 1,4-Cyclohexyliden darstellt.

Für den Fall, daß A eine endständig durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylkette darstellt, seien besonders bevorzugt die Gruppen 2-Hydroxyethyl, 4-Hydroxybutyl und 6-Hydroxyhexyl.

A kann auch eine Carboxylfunktion oder eine durch eine Carboxylgruppe endständig substituierte Alkylkette sein. In diesem Falle sind besonders bevorzugt: A = Carboxyl, Carboxymethyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl.

10 Besonders bevorzugte Gruppen A wie unter Punkt 4a angegeben sind z. B. Acetyl, Butyryl und Hexanoyl, des Typs 4b die Gruppe 4-Hydroxybutanoyl, und des Typs 4c die Gruppe 3-Carboxy-propanoyl.

Für den Typ 5 seien als besonders bevorzugte Gruppen A genannt:

15 Für den Typ 5a die Gruppen 1-Hydroxyethyl, 1-Hydroxybutyl und 1-Hydroxyhexyl; für den Typ 5b die Gruppe 1,4-Dihydroxybutyl, und für den Typ 5c die Gruppe 1-Hydroxy-3-carboxypropyl. Für den Typ 6 kommt als Oxyalkylcarbonsäure besonders bevorzugt die Oxyessigsäure in Frage.

Für den Fall, daß die Gruppe A Carboxylgruppen enthält, werden auch deren Salze, Ester und Amide beansprucht, und für den Fall, daß A sowohl eine Carboxylgruppe als auch eine Hydroxygruppe enthält, auch die "inneren Ester", die Lactone.

20 Als Ester kommen solche mit niederen einwertigen Alkoholen (wie z. B. Methanol oder Ethanol) oder mit mehrwertigen Alkoholen (wie z. B. Glycerin) in Frage, es seien aber auch solche Alkohole eingeschlossen, die noch andere funktionelle Gruppen enthalten, wie z. B. Ethanolamin.

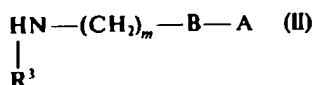
Als Amide seien besonders bevorzugt die Tetrazolyl-5-amide.

25 Für den Fall, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, so seien sowohl die reinen optischen Isomere als auch deren Gemische/-Racemate umfaßt. Enthält das Molekül Doppelbindungen, so werden hier die reinen E- und Z-Isomere sowie auch deren Gemische beansprucht.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Amin der allgemeinen Formel II

30

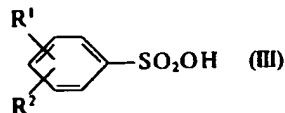


35

in welcher R^3 , m, A und B die angegebene Bedeutung haben,

in an sich bekannter Weise mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel III

40



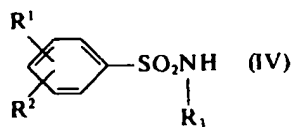
45

in welcher R^1 und R^2 hier und in allen folgenden Beispielen die oben angegebene Bedeutung haben, bzw. mit einem Derivat derselben umgesetzt.

Anstelle der freien Amine II kann man auch deren Salze einsetzen.

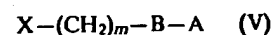
b) ein Sulfonamid der allgemeinen Formel IV

50



55

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

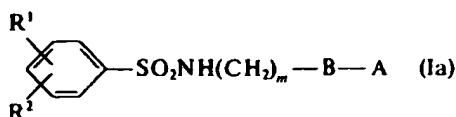


60

zur Umsetzung bringt. X soll hier und in allen folgenden Erläuterungen eine reaktive Gruppe symbolisieren. Für den Fall, daß A Hydroxygruppen enthält, verwendet man in manchen Fällen vorteilhaft eine solche Verbindung V, die an der Stelle der Hydroxygruppe eine Carboxygruppe oder eine Esterfunktion (oder ggf. beide) enthält. Diese Gruppe wird im Anschluß an die erfolgte Reaktion zwischen IV und V zur Hydroxylfunktion reduziert.

65

c) Zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch kein Wasserstoffatom darstellt, kommt man auch durch nachträgliches Einführen von R^3 , indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia



mit einer Verbindung der allg. Formel VI



in der R^3 kein Wasserstoffatom darstellt, umsetzt.

Bei Anwesenheit von Hydroxygruppen im Rest A gilt das unter b) Gesagte sinngemäß.

d) Zur Einführung von Hydroxygruppen in den Rest A kommen folgende Verfahren in Frage:

1. Reduktion einer Carbonylgruppe
2. Reduktion einer Carbonsäure- oder einer Carbonsäureester-funktion
3. Gleichzeitige Reduktion beider.

Als reaktive Derivate der Sulfonsäuren III kommen insbesondere die Halogenide sowie die Ester in Frage. Die Umsetzungen der Sulfonsäurehalogenide mit Verbindungen der allgemeinen Formel II erfolgen zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z. B. Alkaliacetat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriumphosphat, Calciumoxid, Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat. Diese Funktionen können aber auch organische Basen wie z. B. Pyridin oder Triethylamin übernehmen, wobei als inertes Lösungsmittel z. B. Ether, Benzol, Methylenechlorid, Dioxan oder ein Überschuß des tertiären Amins dient. Die Amine der allgemeinen Formel II können auch in Form ihrer Säureadditionssalze, wie z. B. Hydrochlorid eingesetzt werden.

Bei Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z. B. Wasser, wäßriges Ethanol oder wäßriges Dioxan.

Zur Alkylierung der Sulfonamide IV verwendet man Verbindungen V, in denen X ein Halogenatom wie Chlor oder Brom darstellt, bevorzugt aber solche, in denen X eine Arylsulfonyloxygruppe darstellt, als Alkylierungsmittel dienen also bevorzugt Arylsulfonsäurealkylester, eine Methode, die in ihrer Anwendung auf Sulfonsäureamide z. B. bei Klamann et al., Monatshefte für Chemie Bd. 83 (1952), S. 871 beschrieben ist. Die Umsetzungen erfolgen in alkalischem Milieu. Bevorzugt ist als Reaktionsmedium heiße, konzentrierte Sodalösung. Ist dagegen X ein Halogenatom, so setzt man ein Alkalisalz des Sulfonamids IV, z. B. das Natriumsalz, mit V (X = Chlor oder Brom) in polaren Lösungsmitteln wie z. B. Dimethylformamid um. Um eine Disubstitution des Sulfonamids IV zu vermeiden, wird IV zweckmäßig im Überschuß eingesetzt.

Soll im Anschluß an die Sulfonamidbildung eine Gruppe R^3 eingeführt werden, so geschieht dies durch Umsetzen einer Verbindung I, in der $R^3 = H$ bedeutet, mit einem Säurehalogenid, wenn R^3 eine Acylgruppe darstellt.

Für alle anderen Bedeutungen von R^3 setzt man ein Halogenid (Chlorid oder Bromid) der allg. Formel VI ein, wobei unter den oben angegebenen Bedingungen gearbeitet wird.

Die Acylierung des Sulfonamids erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie Ether oder Methylenechlorid, als säurebindendes Agens verwendet man bevorzugt organische Basen wie Pyridin oder Triethylamin. Die im Anschluß an die Sulfonamidbildung und ggf. nach Einführung einer Gruppe R^3 möglichen Umwandlungen im Rest A lassen sich wie folgt beschreiben.

Zur Umwandlung einer Carbonylgruppe in eine Hydroxygruppe sind hier alle gängigen Verfahren einsetzbar. Bevorzugt ist die Reduktion mit komplexen Borhydriden, z. B. mit Natriumborhydrid, wobei protische Lösungsmittel wie Wasser, (wäßrige) Alkohole oder wäßriges Dioxan als Reaktionsmedium dienen. Bei Abwesenheit anderer reduzierbarer Gruppen kann die Reduktion auch mit komplexen Aluminiumhydriden wie $LiAlH_4$ durchgeführt werden, wobei hier aprotische Lösungsmittel wie Ether, THF oder Dioxan als Reaktionsmedium dienen. Die Carbonylreduktion kann aber auch mit katalytisch angeregtem Wasserstoff erfolgen, z. B. mit H_2 /Raney-Nickel oder durch Umsetzen mit Nickel-Aluminium-Legierung in wäßrigem Alkali.

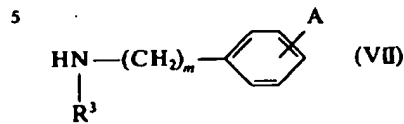
Zur Reduktion der Carboxylfunktion sind alle gängigen Reduktionsmittel geeignet, z. B. komplexe Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid oder Boran-addukte wie z. B. $BH_3 \cdot THF$. Die Reduktion kann aber auch vorteilhaft durch Reduzieren eines Derivates der Carbonsäure, z. B. eines gemischten Anhydrids aus der Carbonsäure und einem Kohlensäurehalbesten, erfolgen. Als Reduktionsmittel verwendet man hier bevorzugt komplexe Borhydride wie z. B. $NaBH_4$ in protischen Lösungsmitteln.

Zur Reduktion geeignete Derivate der Carbonsäuren sind z. B. auch deren Ester, welche sich nach literaturüblichen Methoden zu primären Alkoholen umsetzen lassen. Bevorzugte Reduktionsmittel sind auch hier komplexe Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumalanat.

Soll die Carboxylfunktion reduziert werden, ohne daß eine gleichzeitig in A befindliche Oxogruppe mitreduziert wird, so ist letztere z. B. durch Ketalisierung intermediär zu schützen. Solche Hydroxy-ketone sind auch darstellbar, indem man sowohl die Ketogruppe als auch die Carboxylfunktion reduziert (wobei man die ebenfalls beanspruchten Diolen erhält) und anschließend die sekundäre Hydroxyfunktion selektiv zur Ketofunktion oxidiert. Hierzu geeignet ist z. B. aktives Mangandioxid.

Zur Herstellung von Salzen mit pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Basen, wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglukamin, Morpholin oder Ethanolamin können die Carbonsäuren mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden. Auch Mischungen der Carbonsäuren mit einem geeigneten Alkalicarbonat bzw. -hydrogencarbonat kommen in Betracht.

Die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I benötigten Amine der allgemeinen Formel II, in der B Cyclohexylen bedeutet, werden zweckmäßig durch Hydrieren der aromatischen Analoga VII

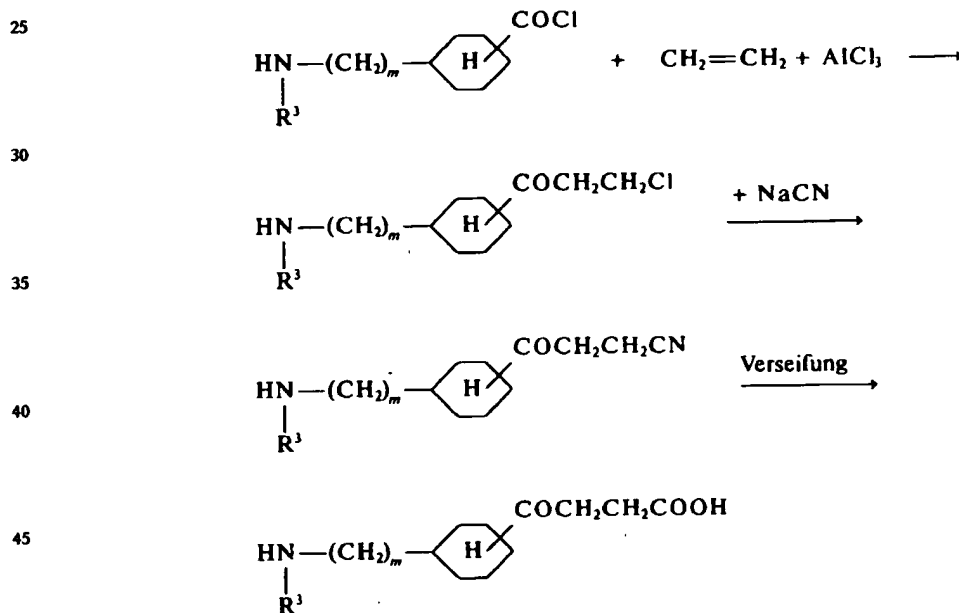


10 dargestellt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV und VII bzw. deren Vorstufen sind aus EP-A-00 31 954, EP-A-02 21 344 und EP-A-02 39 907 bekannt. Die Hydrierung erfolgt in Gegenwart von Metallkatalysatoren wie Platin, Ruthenium oder Rhodium, ggf. in Form ihrer Oxide (z. B. RuO₂) bei erhöhtem Druck, z. B. zwischen 50 und 150 bar, und bei erhöhter Temperatur, z. B. zwischen 70 und 100°C. Als Lösungsmittel sind bevorzugt niedere aliphatische Carbonsäuren wie z. B. Essigsäure, oder insbesondere Alkohole wie z. B. Ethanol.

15 Bedeutet in der Formel VII A einen Rest -CO-R⁴, so reduziert man zur Herstellung der Amine II zunächst die Carbonylverbindung zum Carbinol und hydriert anschließend den aromatischen Kern unter schonenden Bedingungen (bei ca. 50°C in Gegenwart von PtO₂ oder RuO₂ in Ethanol). Danach wird die Carbinolgruppe wiederum zur Oxogruppe oxidiert.

20 Zur Herstellung von Verbindungen II, in denen A beispielsweise die Bedeutung -COCH₂CH₂COOH hat, eignet sich die Umsetzung gemäß dem folgenden Formelschema:

Formelschema



50 Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

55 Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

60 Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

65 Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gegebenenfalls gleichzeitig durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0,5 bis 40 und vorzugsweise 1,0 bis

20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen die praktische Realisierung des Erfindungsgedankens. Außer den in den Beispielen beschriebenen Verbindungen seien die folgenden bevorzugt:

1. 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyloxyessigsäure
2. 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyloxyessigsäure-(tetrazolyl-5-amid)
3. 4-[2-(N-Benzoyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-cyclohexyl-oxyessigsäure
4. cis-(±)-4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-cyclohexyl-essigsäure
5. trans-(±)-4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-cyclohexyl-essigsäure
6. 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexylessigsäure-(tetrazolyl-5-amid)
7. 4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)propyl]cyclohexylessigsäure
8. 5- < 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyl > -pentansäure
9. 4- < 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyl > -4-oxo-butansäure
10. 4- < 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyl > -4-hydroxy-butansäure
11. 1- < 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyl > -1,4-butandiol
12. 1-Butanoyl-4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexan
13. 1- < 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyl > -1-hydroxy-butan
14. 1- < 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyl > -butan
15. 4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexylessigsäure
16. 4-[2-(4-Methyl-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexylessigsäure
17. 4-[2-(4-Cyano-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexylessigsäure

Beispiel 1

4-[2-(Benzoylsulfonylamino)ethyl]-cyclohexyloxyessigsäure

a) 4-(2-Acetamino-ethyl)cyclohexyloxyessigsäure-ethylester

Man hydriert ein Gemisch aus 20,0 g (75 mmol) 4-[2-Acetamino-ethyl]phenoxyessigsäure-ethylester, 250 ml Ethanol und 0,7 g Ruthenium-IV-Oxid 12 Stdn. bei 70°C und 60 bar, filtriert und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Ausb. quantitativ, farbloses Öl.

b) 4-(2-Amino-ethyl)cyclohexylessigsäure-ethylester

Ein Gemisch aus 17,0 g (70 mmol) des nach a) erhaltenen Ethylesters und 100 ml 2 N HCl wird 8 Stdn. auf Rückflußtemperatur gehalten. Dann dampft man ein, gibt zum trocknen Rückstand 50 ml Ethanol und eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und hält 6 Stdn. auf Rückflußtemperatur. Anschließend wird eingedampft. Ausb. 17,0 g (91% d.Th.), farbloses Öl.

c) 4-[2-(Benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyloxyessigsäure-ethylester

Zu einer eiskalten Lösung aus 8,5 g (30 mmol) 4-(2-Amino-ethyl)cyclohexyloxyessigsäure-ethylester und 75 ml Pyridin tropft man unter Rühren 5,5 g (30 mmol) Benzolsulfonylchlorid, dann läßt man eine Std. bei Raumtemperatur und eine Std. bei 60°C nachreagieren, kühlt ab und gießt in ein Eis-Salzsäuregemisch. Dieses wird mit Methylenchlorid extrahiert. Man wäscht die Methylenchloridphase zweimal mit verd. HCl und zweimal mit Wasser, trocknet über MgSO₄ und dampft ein. Ausb. 10,6 g (89% d.Th.), farbloses Öl.

d) Titelverbindung

Ein Gemisch aus 7,4 g (20 mmol) des nach c) erhaltenen Ethylesters, 85 ml 1 N NaOH und 85 ml Methanol wird 8 Stdn. auf Rückflußtemperatur gehalten. Dann destilliert man das Methanol ab und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Ether. Nun wird angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet die Methylenchloridphase mit MgSO₄ und dampft ein. Man versetzt die freie Säure (5,0 g, Ausb. 69% d.Th.) mit der berechneten Menge NaHCO₃ in wäßr. Lösung und engt ein. Digerieren mit einem Gemisch aus 1 Vol. Ether + 1 Vol. Ethanol liefert das kristalline Natriumsalz. Ausb. 72% d.Th., Schmp. 135—136°C.

Beispiel 2

4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexan-carbonsäure

a) 4-(2-Aminoethyl)cyclohexancarbonsäure-ethylester

Man hydriert ein Gemisch aus 15,0 g (65 mmol) 4-(2-Aminoethyl)benzoesäure-ethylester-hydrochlorid, 300 ml Ethanol und 1 g Ruthenium-IV-oxid 10 Stdn. bei 100 bar und 90°C, saugt den Katalysator ab und dampft ein. Das Rohprodukt wird in heißem Essigester gelöst, dann kühlt man im Eisbad ab und fällt die Substanz durch Zugabe von Isohexan. Ausb. 11,4 g (74% d.Th.) Hydrochlorid mit dem Schmp. 114—116°C.

b) 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexancarbonsäure-ethylester

Man rührt ein Gemisch aus 5,5 g (23,3 mmol) 4-(2-Aminoethyl)cyclohexancarbonsäure-ethylester-hydrochlorid, 50 ml Methylenchlorid und 5,9 g (58 mmol) Triethylamin 30 min bei Raumtemperatur, kühlt im Eisbad ab und tropft innerhalb 20 min eine Lösung aus 4,92 g (23,3 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid und 50 ml Methylenchlorid zu. Nun wird eine Std. bei 20°C nachgerührt, dann zweimal mit kalter 2 N Salzsäure und zweimal mit Wasser extrahiert und die Methylenchloridphase mit Na₂SO₄ getrocknet. Man erhält 8,59 g (98% d.Th.) Produkt. Farbloses Öl.

c) Titelverbindung

Man hält ein Gemisch aus 7,94 g (21 mmol) der nach b) erhaltenen Verbindung, 25 ml 2 N Natronlauge und 20 ml Ethanol drei Std. bei 50–60°C und destilliert dann i.Vak. das Ethanol ab. Nach Zugabe von 0,5 N Natronlauge wird ausgeethert und die wäßrige Phase mit 2 N Salzsäure angesäuert. Man nimmt die ölig ausfallende Säure in Ether auf, trocknet mit Na₂SO₄ und dampft ein. Ausbeute 6,52 g (89% d.Th.), Schmp. 127–128°C (Ethanol).

In analoger Weise wurden hergestellt:

2) 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexylessigsäure über folgende Stufen:

a) 4-(2-Aminoethyl)cyclohexyl-essigsäure-ethylester durch Hydrieren von 4-(Aminoethyl)phenylessigsäure-ethylester-hydrochlorid i. Ggw. von RuO₂ in Ethanol. Ausb. 90% d.Th. Hydrochlorid; Schmp. 108–110°C.

b) 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexylessigsäure-ethylester durch Umsetzen des nach a) erhaltenen Produktes mit 4-Chlor-benzolsulfochlorid in Pyridin. Ausb. 91% d. Th.; Schmp. 63–65°C.

c) Titelverbindung durch Verseifen des Ethylesters mittels 2 N NaOH in Ethanol. Ausb. 84% d.Th. Säure; Schmp. 110–111°C (Ethanol + Wasser 2:1 Vol.).

3) 3-[4-(2-Benzolsulfonylamino-ethyl)cyclohexyl]propionsäure über folgende Stufen:

a) 3-[4-(2-Acetamino-ethyl)cyclohexyl]propionsäuremethylester durch Hydrieren von 3-[4-(2-Acetaminoethyl)-phenyl]propionsäure-methylester i. Ggw. von RuO₂ in Ethanol. Ausb. 82% d.Th., halbkristallines Produkt

b) 3-[4-(2-Amino-ethyl)cyclohexyl]propionsäure durch Hydrolyse mittels 6 N HCl.

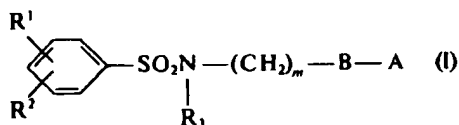
c) 3-[4-(2-Amino-ethyl)cyclohexyl]propionsäureethylester durch Begasen einer Ethanol-Lösung der Säure mit Chlorwasserstoff. Ausb. 81% d.Th. Hydrochlorid; halbkristalline Masse.

d) 3-[4-(2-Benzolsulfonylamino)ethyl]cyclohexyl >-propionsäure-ethylester durch Umsetzen des nach c) erhaltenen Produktes mit Benzolsulfochlorid in Pyridin. Ausb. 76% d.Th.; farbloses Öl.

e) Titelverbindung durch Verseifen des Ethylesters mittels 2 N NaOH in Methanol und Neutralisieren der freien Säure mit NaHCO₃. Ausb. 68% d.Th. Natriumsalz; Schmp. 297–301°C.

Patentansprüche

1. Sulfonamide der allgemeinen Formel I



in welcher

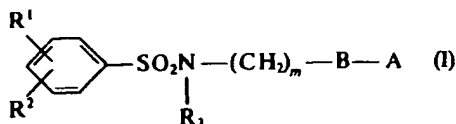
R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine niedrigere Alkylgruppe oder die Gruppen Trifluormethyl oder Cyan bedeuten, oder für den Fall, daß R₁ und R₂ zueinander o-ständige Alkylgruppen darstellen, R₁ und R₂ zusammen mit den beiden C-Atomen, an die sie geknüpft sind, einen gesättigten oder ungesättigten C₅–C₇-Alkylenring bilden,

R³ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Phenylalkyl- oder Phenylalkenylrest darstellt, wobei der Phenylteil durch Halogen, Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann, *m* die Zahlen 0 bis 3 bedeutet und

B 1,2-, 1,3-, 1,4-Cyclohexyliden, 1,2- oder 1,3-Cyclopentyliden symbolisiert,

A eine C₁–₆-Alkylkette, eine Hydroxy-C₁–₆-alkylgruppe, eine Carboxygruppe, eine Carboxy-C₁–₅-alkylgruppe oder einen Carboxy-C₁–₅-alkyloxyrest oder einen Rest D–R⁴ bedeutet, in dem D eine –C(O)- oder –CHOH-Gruppe und R⁴ Wasserstoff, einen C₁–₅-Alkyl-, einen Hydroxy-C₁–₅-alkyl-, Carboxy- oder einen Carboxy-C₁–₄-alkylrest und gegebenenfalls deren Lactone darstellt, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, Ester und Amide sowie optisch isomere Formen.

2. Verfahren zur Herstellung von Sulfonamiden der allgemeinen Formel I



in welcher

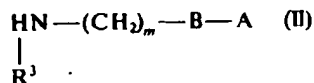
R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine niedere Alkylgruppe oder die Gruppen Trifluormethyl oder Cyan bedeuten, oder für den Fall, daß R₁ und R₂ zueinander o-ständige Alkylgruppen darstellen, R₁ und R₂ zusammen mit den beiden C-Atomen, an die sie geknüpft sind, einen gesättigten oder ungesättigten C₅–₇-Alkylring bilden,

R³ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Phenylalkyl- oder Phenylalkenylrest darstellt, wobei der Phenylteil durch Halogen, Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann, *m* die Zahlen 0 bis 3 bedeutet und

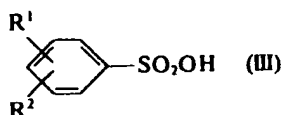
B 1,2-, 1,3-, 1,4-Cyclohexyliden, 1,2- oder 1,3-Cyclopentyliden symbolisiert,

A eine C₁–₆-Alkylkette, eine Hydroxy-C₁–₆-alkylgruppe, eine Carboxygruppe, eine Carboxy-C₁–₅-alkylgruppe oder einen Carboxy-C₁–₅-alkyloxyrest oder einen Rest D–R⁴ bedeutet, in dem D eine –C(O)- oder –CHOH-Gruppe und R⁴ Wasserstoff, einen C₁–₅-Alkyl-, einen Hydroxy-C₁–₅-alkyl-, Carboxy- oder einen Carboxy-C₁–₄-alkylrest und gegebenenfalls deren Lactone darstellt, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, Ester und Amide, sowie optisch isomere Formen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Amin der allgemeinen Formel II

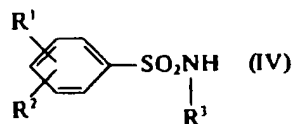


in welcher R³, *m*, A und B die angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz desamins in an sich bekannter Weise mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel III

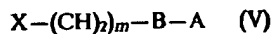


in welcher R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, bzw. mit einem Derivat derselben umsetzt, oder

b) ein Sulfonamid der allgemeinen Formel IV



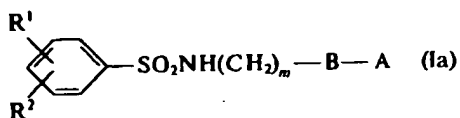
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



in der X eine reaktive Gruppe darstellt, und *m*, B und A die oben angegebene Bedeutung haben, zur Umsetzung bringt, oder für den Fall, daß A eine Hydroxygruppe enthält, ein Sulfonamid der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V, in der A anstelle der Hydroxy-

gruppe eine Oxogruppe enthält, zur Umsetzung bringt, und anschließend die Oxogruppe zur Hydroxygruppe reduziert,
oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia



in der R₁, R₂, m, B und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allg. Formel VI



in der R³ die oben angegebene Bedeutung besitzt, jedoch kein Wasserstoffatom sein kann, und X ein leicht abspaltbarer Rest ist, umgesetzt, oder für den Fall, daß A eine Hydroxygruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der A anstelle der Hydroxygruppe eine Oxogruppe enthält, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umgesetzt, und anschließend die Oxogruppe zur Hydroxygruppe reduziert,
und gegebenenfalls die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandelt oder in die pharmakologisch verträglichen Salze überführt.

20

25

3. Verwendung von Sulfonamiden gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Herz- und Kreislaufkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, Asthma, thrombotischen Erkrankungen und cerebralen ischaemischen Zuständen.

4. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie pharmazeutisch übliche Hilfs- oder Trägerstoffe.

30

35

40

45

50

55

60

65